

論文の内容の要旨

論文題目	ホタル生物発光反応を基盤とした近赤外発光イメージング材料の開発と実用化
学位 申請者	齊藤 亮平

ホタル生物発光を用いた光イメージング技術は基礎医学研究分野において必要不可欠な測定技術であり、多くのライフサイエンスの研究者が使用している。筆者はホタル生物発光基質の改変を行うことで、長波長化且つ高水溶性を兼ね備えた発光基質の開発に着手した。

先行研究で開発及び実用化されていた近赤外発光基質『AkaLumine』や『TokeOni』の化学構造を基に、N原子を導入することで、発光活性は維持したまま水溶性を向上させた近赤外発光基質『seMpai』を開発した。モデルマウスを用いたイメージング実験において、TokeOni では観測できなかった微小ながん細胞のイメージングにも成功した。既存の市販品よりも優れた性能を有するseMpaiを実用化すべく、企業との共同で工業合成及びその条件検討を行い、seMpaiを独国メルク株式会社から上市した。

論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名 齊藤 亮平

審査委員主査 牧 昌次郎

委員 狩野 豊

委員 瀧 真清

委員 三瓶 厳一

委員 平野 誉

委員

委員

近年、医学研究におけるイメージング技術が大変注目されている。基礎や臨床を問わず生きたままの生命現象を精密に観察することが重要視されている。中でも、基礎研究においては、安価・安全・簡便な光イメージングが必要不可欠になっており、筆者はホタル生物発光を用いた光イメージング技術の開発に取り組んだ。

生物発光イメージング技術における課題は、長波長・高水溶性・高輝度の3つである。長波長・高輝度は光イメージングの計測感度向上に必須であるが、高水溶性は動物実験を実施する上で重要視すべき点であり、難水溶性の化合物では実用性に劣り、このような材料特性は有用とは言い難い。そこで、筆者は3つの課題のうち、長波長・高水溶性を克服することを念頭に、発光基質ホタルシフェリンの構造改変により、イメージング技術の開発を行った。

第1章は序論として、現在汎用的に利用されているイメージング技術及び発光生物とこれらのイメージングへの応用について概説した。また、すでに市販されている発光イメージング材料の特性や結果についてもまとめている。さらに、最近報告されている近赤外発光イメージングについて解説してい

る。発光生物が用いている発光基質と発光酵素をそれぞれ人工化することで、近赤外発光イメージングを実現してきている。他方、先行で市販されている発光材料の実施上の課題を上げた。本論の研究目的はこれらの課題を解決するところにある、どのように解決するかを記した。

第2章では、ホタルルシフェリンのベンゾチアゾール部位をアデニン骨格に置換することで、高水溶性アデニンアナログを合成した。アデニンアナログはホタルルシフェリンと同程度の溶解性であったが、発光しなかった。この理由を検討したところ、アデニンアナログの官能基の一部がルシフェラーゼの活性中心への誘導を阻害していることがわかった。

第3章では、先行研究において近赤外発光基質として報告されている AkaLumine の構造を基に、ピリジンもしくはピラジンに置換した新規アナログを合成した。これらアナログのうちの1つは、近赤外発光且つ高溶解性であり、当初の目的を達成し、これを seMpai と名付けた。seMpai は動物実験でも高感度にイメージングでき、新たな材料として既存の材料よりも有用な結果を得た。

第4章では、seMpai をライフサイエンス研究に幅広く利用するために市販化することにした。seMpai の合成方法を工業合成に最適化するために、種々の検討を行った。その結果、seMpai はメルク株式会社(シグマアルドリッチ)から上市された。

以上により、本論文はホタル生物発光を用いた *in vivo* 光イメージング材料の開発を行い、これを国際的に市販することで、生物化学と生体機能材料等の分野において世界的に高水準な研究であるといえ、博士(理学)の学位請求論文として十分な価値を有するものと認められる。